

日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2000年12月 8日

出願番号 Application Number:

特願2000-374860

出 顏 人 Applicant(s):

ミノルタ株式会社

MAR 15 2002 FC 1700

2001年10月19日

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office





特2000-374860

【書類名】 特許願

【整理番号】 174070

【提出日】 平成12年12月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 37/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区安土町二丁目3番13号大阪国際ビ

ル ミノルタ株式会社内

【氏名】 藤井 泰久

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区安土町二丁目3番13号大阪国際ビ

ル ミノルタ株式会社内

【氏名】 山東 康博

【特許出願人】

【識別番号】 000006079

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区安土町二丁目3番13号大阪国際ビ

ル

【氏名又は名称】 ミノルタ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100062144

【弁理士】

【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

【識別番号】 100079245

【弁理士】

【氏名又は名称】 伊藤 晃

【選任した代理人】

【識別番号】 100114502

【弁理士】

特2000-374860

【氏名又は名称】 山本 俊則

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

図面 1

【物件名】

要約書 1

【物件名】

委任状 1

【援用の表示】 平成12年11月30日提出の包括委任状

【プルーフの要否】

【書類名】 明細書

【発明の名称】 マイクロチップ

【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数の流体をそれぞれ供給することができる複数の供給部と

一つの共通部と、

上記各供給部と上記共通部とを接続する流路であって、上記各供給部に供給された上記各流体が上記共通部まで流れることができる流路と、

上記各供給部に供給された上記各流体について、上記共通部に到達する相対的な時間的前後関係を決定するタイミング決定部とを備えたことを特徴とする、マイクロチップ。

【請求項2】 上記各供給部に供給された上記各流体を同時に上記共通部に向けて吸い込むための吸引部を備え、

上記流路の寸法・形状により上記タイミング決定部を構成したことを特徴とする、請求項1記載のマイクロチップ。

【請求項3】 上記流路は、上記各供給部にそれぞれ接続された複数の分岐 流路を含むことを特徴とする、請求項1記載のマイクロチップ

【請求項4】 1本の上記流路上に上記各供給部が順に配置されたことを特徴とする、請求項1記載のマイクロチップ。

【請求項5】 請求項1乃至4記載のマイクロチップを用いる検査装置であって、

上記マイクロチップの共通部内での反応を検出する反応検出手段を備えたこと を特徴とする、検査装置。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

本発明は、マイクロチップに関し、詳しくは、マイクロ流体システムを応用した検査用のマイクロチップに関する。

[0002]

【従来の技術】

従来、ロボットを搭載した大型の装置が臨床検査に用いられている。例えば、 血漿を分離し、分注器を用いて血漿をキュベットに定量分注し、希釈し、その後 、一連の試薬注入、混合、洗浄の動作を複数回(2回~5回程度)繰り返して、 検出(主に光検出)を行っている。

[0003]

このような大型装置では、通常、患者から約10mリットルの血液を採取し、 それを遠心分離器にかけて血漿を分離し、採取するため、血液量のロスが大きく 、また時間もかかる。

[0004]

また、ロボットは、1つのキュベットを使い、分抽器を大型のアームで複数の 異なった試薬容器、洗浄液容器のところまで移動させて採取し、再びキュベット のところに移動し注入し、攪拌反応させ、洗浄するという一連の動作を繰り返し 行っている。そのため、検査の時間のロスが大きい。エネルギーのロスが大きい

[0005]

また、装置本体の値段が高く、例えば大型の装置の場合には数千万円、処理能力を落とした比較的小型の装置でも数百万円以上である。

[0006]

また、試薬代、廃液処理代が高い。

[0007]

ところで、近年、化学技術やバイオ技術の分野において、マイクロマシン技術、MEMS (マイクロ・エレクトロ・メカニカル・システム、微小電気機械システム) 技術を用いて化学分析システムを小型化したマイクロ流体システムの研究開発が、欧米を中心として活発化してきている。

[0008]

その背景には、大量の試薬の組み合わせの中から目標の薬品を探索する新薬開発に代表される化学技術分野や、DNA解析に代表されるバイオ技術分野において、微量流体を精密に、しかも高速に取り扱うニーズが高まっていることがある

[0009]

マイクロ流体システムでは、マイクロ化するだけで単位体積あたりの反応表面積が増大するので、反応時間が大幅に短縮でき、ハイスループットが実現でき、流量の精密な制御が可能であり、微量なので流体の温度を均一に保つのが容易であり、熱容量が小さいので温度の精密な制御が可能であり、爆発の危機を伴うような反応を安全に行え、試薬の使用量及び廃液を大幅に削減できるなど、多くの効果が得られる。

[0010]

このように、マイクロ流体システムは、化学産業、医療産業、製薬産業、バイオ関連技術産業、食品関連産業、農業技術など、極めて多くの産業に大きな影響を与えるものと考えられる。

[0011]

このマイクロ流体システムの研究開発の主流は、特定用途向けに、シリコン基板、ガラス基板等の一枚のチップ上に、マイクロ流路、マイクロリアクタ、マイクロポンプ等のシステム構成デバイスからなる微小流路を形成し、その中で連続的に混合、反応、分離、検出を行うモノリシック型のものである。これらは、欧州を中心に研究が進められてきたマイクロポンプ、マイクロバルブ等のシステム構成デバイスによる機械式流体制御機構を持つタイプのものと、米国を中心に研究が進められてきた電気浸透現象を利用したキャピラリ泳動型のものに大別される。

[0012]

例えば、NIKKEI MICRODEVICE 2000年7月号 第88 ~97頁には、シリコン基板上にマイクロプラズマ電源、キャピラリー、マイクロポンプ、濾過器、マイクロ分光器、集積回路、検出回路を1チップ上に搭載したヘルスケアデバイスの概念が示されている。

[0013]

【発明が解決しようとする課題】

しかし、具体的な構成は提案されていない。

[0014]

したがって、本発明が解決しようとする技術的課題は、マイクロ流体システム を応用した検査用のマイクロチップの具体的な構成を提供することである。

[0015]

【課題を解決するための手段および作用・効果】

本発明は、上記技術的課題を解決するために、以下の構成のマイクロチップを提供する。

[0016]

マイクロチップは、複数の流体をそれぞれ供給することができる複数の供給部と、一つの共通部と、上記各供給部と上記共通部とを接続する流路であって、上記各供給部に供給された上記各流体が上記共通部まで流れることができる流路と、上記各供給部に供給された上記各流体について、上記共通部に到達する相対的な時間的前後関係を決定するタイミング決定部とを備える。

[0017]

上記構成によれば、後述するように種々の態様で構成することができるタイミング決定部により、各供給部に供給された各流体は所定のタイミングで共通部に流れ込む。つまり、各流体が必ず一点(共通部)を通るようにすることができる

[0018]

上記構成によれば、例えば、供給部から検体、試薬、洗浄液等を所定のタイミングで共通部に流し、化学的あるいは物理的な反応を生じさせ、その反応を検出したり、反応物を抽出したりすることができる。なお、必要に応じて、流路や共通部の適宜位置に、フィルターなどの血漿分離機構、カートリッジ、ポンプ、固定化酵素、センシング機構等を配置すればよい。

[0019]

上記構成によれば、反応を生じさせるために必要な大部分の機構は、マイクロチップに配置することができる。そして、マイクロチップに、時間要素を決める構成要素としてタイミング決定部を設け、制御可能に配置する。

[0020]

したがって、微小量の検体を用い、短時間で反応させ、検査装置を小型化し、 検査コストを低減することが可能である。

[0021]

好ましくは、上記各供給部に供給された上記各流体を同時に上記共通部に向けて吸い込むための吸引部を備える。上記流路の寸法・形状により上記タイミング決定部を構成する。

[0022]

上記構成において、吸引部は、例えば、共通部内又はその前後に流体を送るためのマイクロポンプを設けたり、マイクロチップの外部から吸引するために共通 部に接続された吸引口を設けたりすればよい。

[0023]

上記構成において、流路の寸法・形状、すなわち各供給部から共通部までの経路の長さ、湾曲、合流位置など、流路断面の寸法・形状などを適宜に選択することより、各供給部に供給された各流体が同時に共通部に向けて吸引されたときに、各流体が共通部に到達するまでの時間や量を制御することができる。つまり、マイクロチップ自体の構成だけにより、各流体が共通部に達するタイミングを決定することができる。

[0024]

好ましくは、上記流路は、上記各供給部にそれぞれ接続された複数の分岐流路 を含む。

[0025]

上記構成によれば、供給部から検体、試薬、洗浄液等を流し、反応や洗浄を行う回数分だけ分岐流路を持つようにすることができる。分岐流路にマイクロポンプや開閉弁等を配置することにより、各流体が共通部に達するタイミングや量を、より精密に制御することが可能である。

[0026]

好ましくは、1本の上記流路上に上記各供給部が順に配置される。

[0027]

上記構成によれば、各供給部の配置順序と各供給部間の流路の寸法・形状とを

適宜に選択することによって、各供給部に供給された各流体が共通部に達する相対的な時間的前後関係を決定することができる。流路は分岐しないので、構成が 簡単になる。

[0028]

好ましくは、上記共通部は、検体を吸着する検出部と、該検出部から上記流体 を排出する排出部とを含む。

[0029]

上記構成によれば、供給部から検体、試薬、洗浄液等を所定のタイミングで共通部に流し、検出部で検体を捕らえ、検出部で検体について化学的あるいは物理的な反応を生じさせ、その反応を検出することができる。排出部により、検出部から過剰な試薬を除去したり、検出部を洗浄液で洗浄したりすることができる。したがって、種々の方法の検査に広く用いることが可能となる。

[0030]

また、本発明は、上記各構成のマイクロチップを用いる検査装置を提供する。 この検査装置は、上記マイクロチップの共通部内での反応を検出する反応検出手 段を備える。

[0031]

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施形態に係るマイクロチップについて、図面を参照しながら 説明する。

[0032]

まず、マイクロチップの基本的な構成について、図9を参照しながら説明する

[0033]

図9(a)の断面図に示すように、マイクロチップ70は、大略、カバー70aと、微小な流路76が形成された基板70bとを備える。検体は、液流入口72から分離フィルター73を介して流路76に流され、検体固定部78で反応成分が吸着され、残りの液は、液排出口79から排出される。流路76の適宜位置には、例えばPZT[Pb(Zr,Ti)〇3〕74でカバー70aを振動させ

6

ユニモルフ駆動により送液を行うディフューザー型のマイクロポンプが配置されている。

[0034]

図9(b)の平面構成図に示すように、流路76は枝分れする構成となっていて、各端部には、検体を供給するための検体入口80と、試薬を供給するための2つの試薬入口82,84と、液を排出するための液出口86とが設けられている。流路76の液出口86側(幹部分)には、検体固定部78が設けられ、マイクロチップ70を装填する不図示の検査装置の検出部6により、検体固定部78での反応を検出できるようになっている。流路76の検体入口80および試薬入口82,84側(枝部分)には、検体および試薬を液出口86に向けて所定のタイミングで流すためのマイクロポンプ90,92,94が設けられている。試薬入口82,84側の流路が検体入口80側の流路と合流する部分には、弁83,85が設けられている。

[0035]

マイクロチップ70は、例えば、大型装置エルジアF750を使用して、腫瘍マーカー、感染症、ホルモン、凝固線溶マーカーなどの測定および検査を行うエルジア・F-HBs抗原抗体反応などの免疫学的測定と同じシーケンスで、検査を行うことができる。

[0036]

すなわち、まず、検体をマイクロチップの液流入口72に注入し、分離フィルター73により血漿分離を行う。分離された血漿は、マイクロポンプ90で、HBs抗体が固定された検体固定部78まで輸送する。微小流路の特徴である自発的拡散により、検体をHBs抗体と反応させる。次に、液流入口72から洗浄液を注入し、マイクロポンプ90で液を送り、流路内を洗浄する。

[0037]

次に、弁83を開け、マイクロポンプ92により、試薬入口82からPOD(ペルオキシターゼ) HBs 抗体(標識抗体)を支流路から本流路に導き、検体固定部78に送る。そして、固定化されているHBs 抗体と検体との複合体と、標識抗体とを反応させる。試薬入口82からから洗浄液を注入し、マイクロポンプ

92で洗浄液を送り、流路内を洗浄する。

[0038]

次に、弁85を開け、マイクロポンプ94により、試薬入口84からHPPA(p-Hydroxyphenylpropionic acid、p-ヒドロキシフェニルプロピオン酸)基質を支流路から本流路に導く。そして、検体固定部78において、HBs抗体と検体と標識抗体との複合体と反応させる。次に、試薬入口84から洗浄液を注入し、マイクロポンプ94で洗浄液を送り、流路内を洗浄する。

[0039]

最後に、検出部6により、検体固定部78の固定化されているHBs抗体複合体部分からの光を検出し、定量分析を行う。具体的には、光源のレーザー光で標識を励起し、発生した蛍光をフォトディテクターで検出する。

[0040]

この一連のシーケンスの実施は、エルジアだけに限ったものではなく、全ての 免疫学的測定や生化学測定にも、チップの流路、血漿分離機構、ポンプ、弁、固 定化酵素、センシング機構を、検査シーケンスに応じて所定の位置に配置し、液 の動きに応じて作動させることができる。

[0041]

また、図10に示したマイクロチップ71のように、弁をなくし、試薬をカートリッジ82a, 84aにより供給するようにしてもよい。

[0042]

また、洗浄液を専用の流路から流すようにしてもよい。

[0043]

次に、マイクロチップの具体体な構成について、図1~図8を参照しながら説明する。なお、各図において、同じ構成部分には同じ符号を用いている。

[0044]

図1は、免疫学的検査用のマイクロチップ10の構成図である。図中、20~25は液室であり、20,22には洗浄液、21にはHPPA基質、23には標識抗体、25には検体が、各液室にそれぞれ連通する穴から供給される。26は

、流路に固定化した試薬がある部屋(反応室)で、この部屋で検体と試薬との反応が行われる。反応室26には、HBs抗体3が固定され、検体中の反応成分(抗原)を吸着するようになっている。27は各液を吸引するための吸引穴である。各液室20~25と、反応室26と、吸引穴27との間は、微小な流路30~37で接続されている。

[0045]

吸引穴27からマイクロシリンジ等で吸引すると、液室20~25に供給された各液は、流路30~36を流れ、反応室26に近い順に反応室26に到達し、検査のシーケンス通りの手順で反応を行う。過剰な検体や試薬、洗浄後の洗浄液は、流路37、吸引穴27を通って排出される。

[0046]

すなわち、まず、液室25の検体が反応室26を通り、検体中の抗原が、反応室に固定されたHBs抗体3と結合する。

[0047]

次に、液室24の洗浄液が反応室26を流れて洗浄を行い、反応室26には、 HBs抗体3と抗原とが結合した複合体だけが残る。

[0048]

次に、液室23の標識抗体が反応室26を通り、HBs抗体3と抗原との複合体の標識抗体に結合する。

[0049]

次に、液室22の洗浄液が反応室26を通って洗浄を行い、反応室26には、 HBs 抗体3と抗原と標識抗体とが結合した複合体だけが残る。

[0050]

次に、液室21のHPPA基質液が反応室26を通り、HBs抗体3と抗原と標識抗体とが結合した複合体に蛍光物質を生じさせる。

[0051]

最後に、液室20の洗浄液を反応室26に流し、洗浄する。反応室26には、 HPPA基質との反応による蛍光物質が残る。これに、不図示の検査装置の光源 2から所定波長(例えば495nm)の光を照射し、発生した蛍光(例えば51 5 n m)を、不図示の検査装置の光検出器4で検出する。

[0052]

マイクロチップ10は、各々の液室20~25から反応室26までの流路30~36の距離を調整することで、シーケンスの時間的コントロールを行っている

[0053]

図1のように流路30~36が本線、支線になっていなくても、図2のマイクロチップ11ように、各液室20a~25aからの液体がそれぞれ別々の流路30a~35aを通って反応室26aに供給されてもよい。この場合も、反応室26aへの時間的コントロールは、流路30a~35aの長さで決定している。

[0054]

図3のマイクロチップ12ように、マイクロポンプ40を流路37b内に配置して送液することもできる。マイクロポンプ40を配置する位置は、流路37bではなく、反応室26の手前の位置41であってもよい。

[0055]

図4のマイクロチップ13のように、各液体が単独で流れる各流路30c~35cにそれぞれポンプ50~55を配置して送液することもできる。ポンプ50~55の駆動タイミングにより、より正確な送液タイミングをはかることができる。

[0056]

図5のマイクロチップ14ように、流路30d~35dが本線流路36に合流 する手前に弁60~65を配置してもよい。弁60~65により各液の送液をオ ン・オフをすることで、正確なタイミングをはかることができる。

[0057]

図 6 のマイクロチップ 1 5 ように、各流路 3 0 e \sim 3 5 e に設けるポンプ 5 0 e \sim 5 5 e と弁 6 0 e \sim 6 5 e を組み合わせると、さらに正確な送液ができる。

[0058]

図4~図6に示したように各支流にポンプや弁を配置している場合は、図7のマイクロチップ16のように、ポンプ50f~55fや弁60f~65fを設け

る各流路30f~35fの長さを変える必要がない。

[0059]

なお、図3~6に示した例は、図1にだけ適応するものではなく、図2の例に も適応できる。

[0060]

検査の項目や試薬数によって、流路数を変えたり流路長さを変えることで、い ろいろな検査に適応することができる。

[0061]

図8のマイクロチップ17は、流路が一本の場合の例である。20g~25g は液室であり、20g,22gには洗浄液、21gにはHPPA基質、23gには標識抗体、25gには検体が、それぞれ供給される。検体、試薬、洗浄液は、5本のピペット等で同時に注入するか、カートリッジのようなものを取り付けることで、供給する。送液は、シリンジで液室20g~25gの各穴から押しても、あるいは吸引穴27から引いてもよいし、流路30g~37gの適宜位置に配置したマイクロポンプを用いてもよい。

[0062]

以上説明したマイクロチップ10~17,70,71を用いれば、患者から採取する血液の量をμリットルオーダー以下と極端に減らし、患者の負担を減らすことができる。また、ミクロな微小空間で、一連のシーケンス(分離、反応、洗浄、検出)を実施することにより、検査時間が早くなる。

[0063]

また、試薬や廃液の量が少ないので、検査費用を低減することができる。検査 装置を小型化することができるので、装置本体の低価格化を図ることができる。

[0.064]

また、装置が小型でエネルギ消費量も少ないので、電池駆動により、いつでも 、どこでも検査できるようにすることが可能である。

[0065]

なお、本発明は上記実施形態に限定されるものではなく、その他種々の態様で 実施可能である。

[0066]

例えば、マイクロチップは、免疫学的検査や生化学検査で抗原抗体反応や酵素 反応を用いた検査などに広く用いることができるが、検出方法は励起光により発 生した蛍光を検出するものに限らず、例えば液の濁度などを検出してもよい。

[0067]

また、流路の断面の寸法・形状により適宜な流路抵抗とすることにより、

【図面の簡単な説明】

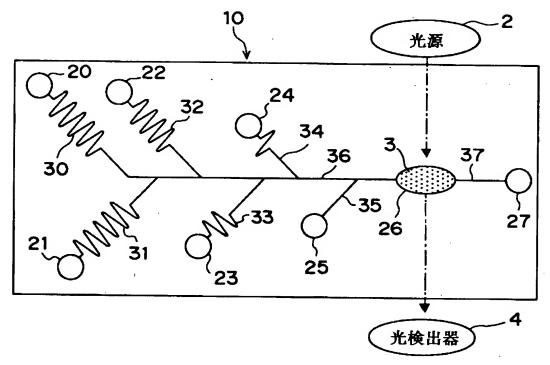
- 【図1】 本発明のマイクロチップの構成図である。
- 【図2】 第1変形例のマイクロチップの構成図である。
- 【図3】 第2変形例のマイクロチップの構成図である。
- 【図4】 第3変形例のマイクロチップの構成図である。
- 【図5】 第4変形例のマイクロチップの構成図である。
- 【図6】 第5変形例のマイクロチップの構成図である。
- 【図7】 第6変形例のマイクロチップの構成図である。
- 【図8】 第7変形例のマイクロチップの構成図である。
- 【図9】 本発明のマイクロチップの基本構成図である。
- 【図10】 変形例の基本構成図である。

【符号の説明】

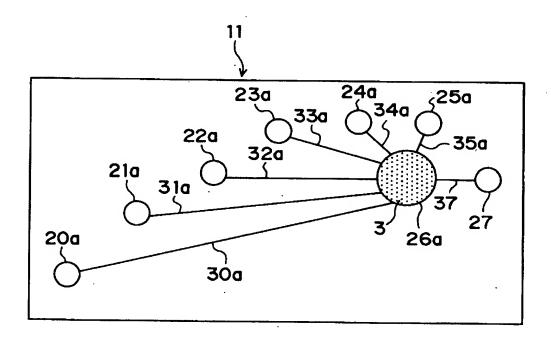
- 10~18,70,71 マイクロチップ
- 20~25, 20a~25a, 20g~25g 液室 (供給部)
- 26, 26a, 26g 反応室(共通部、検出部)
- 27 吸引穴(吸引部、排出部)
- $30\sim36$, $30a\sim36a$, $30c\sim36c$, $30d\sim36d$, $30e\sim3$
- 6e, 30f~36f, 30g~36g 流路(タイミング決定部)
 - 37, 37b 流路

【書類名】 図面

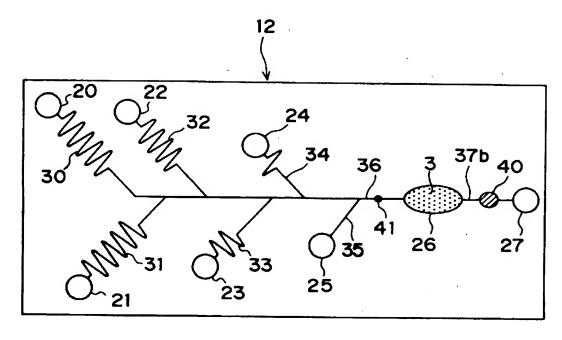
【図1】



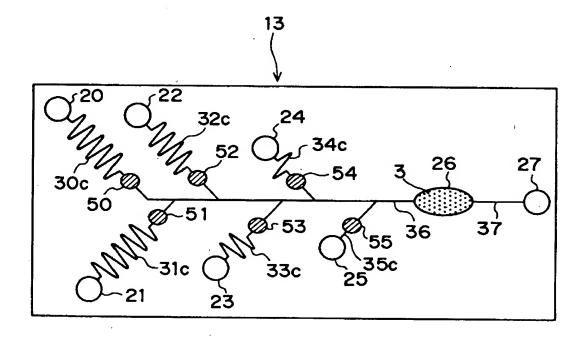
【図2】



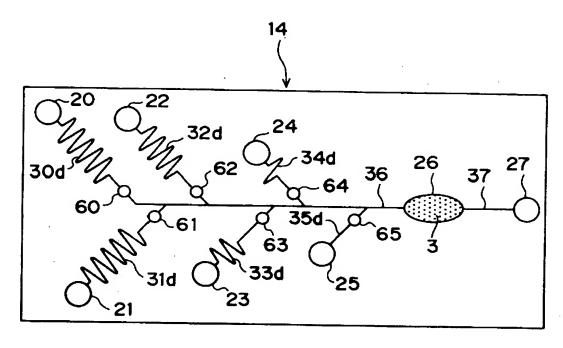
【図3】



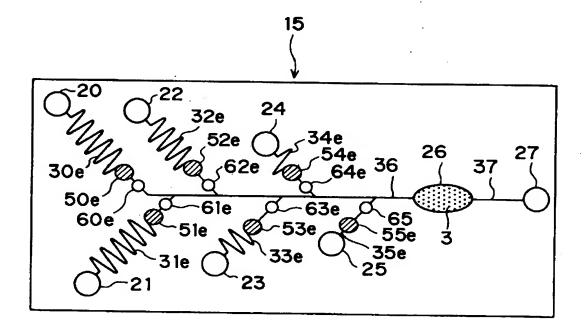
【図4】



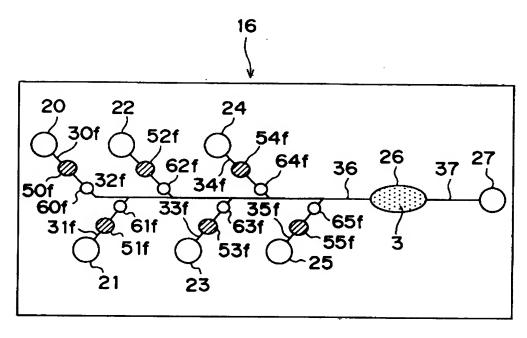
【図5】



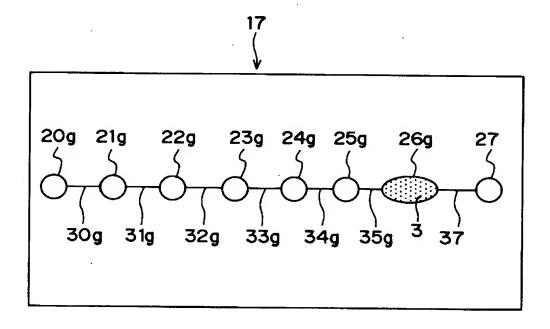
【図6】



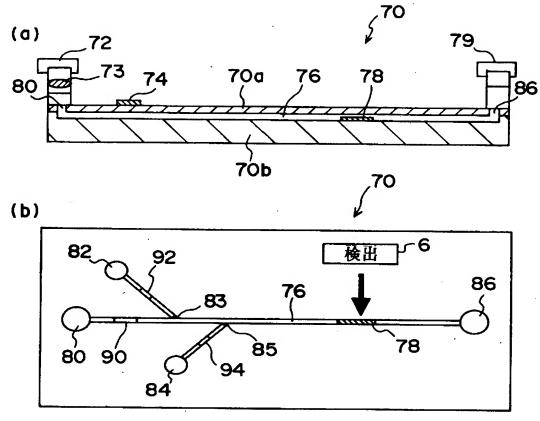
【図7】



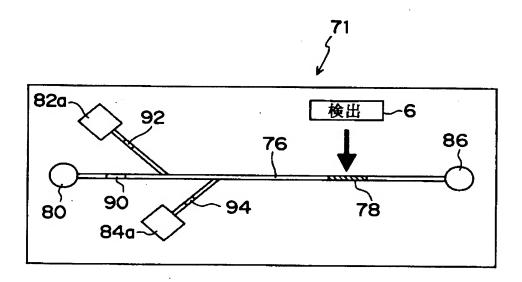
【図8】



【図9】



【図10】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 マイクロ流体システムを応用した検査用のマイクロチップの具体 的な構成を提供する。

【解決手段】 複数の流体をそれぞれ供給することができる複数の供給部20~25と、一つの共通部26と、各供給部20~25と共通部26とを接続する流路30~36であって、各供給部20~25に供給された各流体が共通部26まで流れることができる流路30~36と、各供給部26に供給された各流体について、共通部26に到達する相対的な時間的前後関係を決定するタイミング決定部30~36とを備える。

【選択図】 図1

出願人履歴情報

識別番号

[000006079]

1. 変更年月日

1994年 7月20日

[変更理由]

名称変更

住 所

大阪府大阪市中央区安土町二丁目3番13号 大阪国際ビル

氏 名

ミノルタ株式会社